

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

JP 3-031286

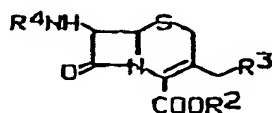
SPECIFICATION

1. TITLE OF INVENTION

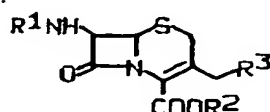
PROCESS FOR ELIMINATION OF FORMYL GROUP

2. CLAIMS

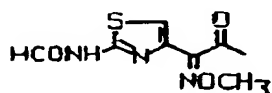
A process for preparing a compound of the formula:



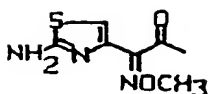
or its salt, which is characterized by treating a compound of the formula:



with methanesulfonic acid or trifluoromethanesulfonic acid
(wherein R1 is a formyl group or a group of the formula:



, R2 is a 1-alkoxycarbonyloxyethyl group or an anion, R3 is an alkoxy group or a thazolio group optionally substituted with alkyl and/or hydroxyalkyl and R4 is a hydrogen atom or a group of the formula:



3. DETAILED EXPLANATION OF INVENTION

Object of Invention:

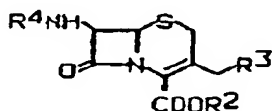
The present invention relates to elimination of a formyl group as the protective group of a nitrogen atom in cephalosporin derivatives.

The compound (2) obtained by the present invention is an excellent anti-microbial agent (JP-A-57/62287 and JP-A-60/67483) and can be obtained by elimination of a formyl group from the compound (1) (JP-A-60/67483). This elimination is carried out by treatment of the compound (1) with a mineral acid, but the purity of the compound (2) is lowered by production of by-products and decomposition of the compound (1) and/or the compound (2).

The present inventors have found that treatment of the compound (1) with methanesulfonic acid or trifluoromethanesulfonic acid affords the compound (2) in a high purity and completed the present invention based on such finding.

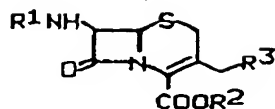
Construction of Invention:

The present invention provides a process for preparing a compound of the formula:



(2)

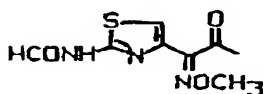
or its salt, which is characterized by treating a compound of the formula:



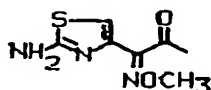
(1)

with methanesulfonic acid or trifluoromethanesulfonic acid.

In the above formulas, R1 is a formyl group or a group of the formula:



, R2 is a 1-alkoxycarbonyloxyethyl group or an anion, R3 is an alkoxy group or a thiazolio group optionally substituted with alkyl and/or hydroxyalkyl and R4 is a hydrogen atom or a group of the formula:



The alkyl moiety in the 1-alkoxycarbonyloxyethyl group represented by R2, the alkoxy group and the hydroxyalkyl group as the substituent on the thiazolio group represented by R3 and the alkyl group as the substituent on the thiazolio group represented by R3 may be, for instance, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl or t-butyl.

As the salt of the compound (2), there are exemplified hydrochloride, sulfate, methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, etc.

The compound (2) can be obtained by the procedure as set forth below.

The compound (1) is dissolved or suspended in a solvent, and 1 to 5 equivalents, preferably 2 to 3 equivalents, of methanesulfonic acid or trifluoromethanesulfonic acid are added thereto. The resulting mixture is

kept at a temperature of 0 to 50°C, preferably of 20 to 40°C, for a period of 10 minutes to 2 hours. The reaction mixture is treated in a customary manner to give the compound (2).

The solvent to be used in the reaction of this invention may be, for instance, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, tetrahydrofuran, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dioxane or toluene.

Effect of Invention:

Compared with the known process, the process of the invention accomplishes the reaction with a milder condition so that the by-products and the decomposition products are given in smaller amounts and the compound (2) can be obtained in a higher purity. Since the amount of the by-products and the decomposition products is smaller, the yield of the compound (2) is better.

Practical embodiments of the present invention will hereinafter be illustrated by way of examples.

Example 1

Cefprozil
(RS)-1-(Isopropoxycarbonyloxy)ethyl (6R,7R)-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamidol]-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate

2.4134g N-formyl compound
The starting formyl compound in a dry state (32.6 g) is suspended in methanol (197 ml), and methanesulfonic acid (10.6 g; 2 eq.) is added thereto while keeping the inner temperature at $25 \pm 1^\circ\text{C}$, followed by stirring while keeping at the same temperature. After 30 minutes, the reaction mixture is made uniform, and the reaction is completed. To the reaction mixture, water (650 ml) and activated carbon (6.5 g) are added and stirred well, followed by filtration. The filtrate is adjusted with ammonia water or aqueous carbonic acid solution to pH 5.5 ~ 6.0. After cooling to 10°C , stirring is continued for 1 hour, and filtration is effected. The collected product is washed with water and dried under reduced pressure to give the objective compound (28.0 g). Yield, 90 %; content, 96 %.

During the above operation, there are by-produced the Δ^2 compound and the E form (anti-form) on the 7-substitution in an amount of 0.1 to 0.2 %. When the reaction is effected using a mineral acid, e.g. hydrochloric acid, it takes 4 hours until the reaction is completed, and the amount of the Δ^2 compound and the E form (anti-form) as by-produced reaches to 1 %. In addition, other decomposition products are also by-produced. Thus, depression of the purity of the compound (2) is observed in comparison with the process of the invention.

NMR spectrum (CDCl_3 , δ p p m) :

1.33(6H,d,J=5Hz), 1.59(3H,d,J=5Hz),
 3.34(3H,s), 3.58(2H,s), 4.04(3H,s),
 4.35(2H,s), 4.92(1H,m), 5.08(1H,d,J=3.5Hz),
 5.27(2H,d,J=3.5Hz), 6.01(1H,m), 6.88(1H,s),
 6.95(1H,q,J=6Hz), 7.31(1H,d,J=4Hz)

Example 2

7-Amino-3-[3-(4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolio)methyl-3-cephem-4-carboxylate
 hydrochloride

The starting formyl compound hydrochloride (32.8 g) is dissolved in methanol (330 ml), and methanesulfonic acid (15 g) is added dropwise thereto. The reaction is effected at 40°C for 40 minutes. After cooling to 0 ~ 5°C, triethylamine (15.8 g) is added thereto at the same temperature, followed by stirring for further 1.5 hours. The precipitated crystals are collected by filtration, washed with cold methanol (66 ml) and dried under reduced pressure to give the objective compound (20.2 g).

NMR spectrum ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, δ p p m) :

2.47(3H,s), 2.8~4.0(6H,m),
 5.10(1H,d,J=4.5Hz), 5.35(2H,br),
 5.62(1H,d,J=4.5Hz), 10.20(1H,s)

Example 3

7-Amino-3-(3-thiazolio)methyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride
7-Formamido-3-(3-thiazolio)methyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (3.6 g) is dissolved in ethanol (50 ml), and methanesulfonic acid (1.5 g) is added dropwise thereto. The reaction is effected at 40°C for 30 minutes. After cooling to 0 ~ 5°C, triethylamine (1.58 g) is added thereto, followed by stirring for further 1 hours. The precipitated crystals are collected by filtration, washed with cold ethanol (10 ml) and dried under reduced pressure to give the objective compound (2.87 g).

NMR spectrum (d⁶-DMSO, δ p p m) :

2.8~3.5(2H), 5.02(1H,d,J=4.5Hz),
5.1~5.5(2H), 5.70(1H,m), 7.10(2H,br),
8.1~8.4(1H,m), 8.7~9.1(1H,m),
10.3~10.6(1H,m)

Example 4

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido] -3- [5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliomethyl]-3-cephem-4-carboxylate
The starting formyl compound (40 g) is dissolved in methanol (400 ml), and methanesulfonic acid (19 g) is added thereto, followed by stirring at room temperature for 30 minutes. After cooling to 0 ~ 5°C, triethylamine (28 ml) is added thereto, followed by stirring for further 1 hour. The precipitate is collected by filtration, washed with cold methanol (10 ml) and dried under reduced pressure to give the objective compound (33 g).

NMR spectrum (d⁶-DMSO, δ p p m) :

2.39(3H,s), 3.20(2H,t,J=5Hz), 3.38(2H,s),
3.65(3H,t,J=5Hz), 3.83(3H,s),
5.18(1H,d,J=5Hz), 5.39~5.54(2H,m),
5.85(1H,dd,J=5Hz,8Hz), 6.73(1H,s), 7.22(2H,s)

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-31286

⑪ Int. Cl.⁵

C 07 D 501/04
501/34
501/46

識別記号

1 0 5

庁内整理番号

8615-4C
8615-4C
8615-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 ホルミル基の脱離法

⑮ 特 願 平1-164591

⑯ 出 願 平1(1989)6月27日

⑰ 発 明 者 橋 本 光 紀 神奈川県平塚市中原上宿字構之内173番地 三共株式会社内

⑰ 発 明 者 相 沢 俊 昭 神奈川県平塚市中原上宿字構之内173番地 三共株式会社内

⑰ 発 明 者 塩 沢 末 男 神奈川県平塚市中原上宿字構之内173番地 三共株式会社内

⑰ 発 明 者 笹 尾 富 夫 神奈川県平塚市中原上宿字構之内173番地 三共株式会社内

⑰ 出 願 人 三 共 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

⑰ 代 理 人 弁 理 士 大 野 彰 夫

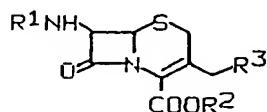
明細書

1. 発明の名称

ホルミル基の脱離方法

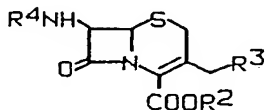
2. 特許請求の範囲

式



を有する化合物をメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸で処理することを特徴とする

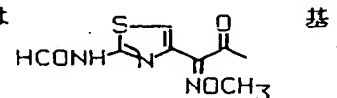
式



を有する化合物またはその塩の製法。

上記式中、

R¹はホルミル基または



を示し、R²は1-アルコキシカルボニルオキシエチル基またはアニオンを示し、R³はアルコキシ基または置換基を有してもよいチアソリオ基を示しその置換基はアルキル基および/またはヒドロキシアルキル基を示し、R⁴は水素原子または基を示す。

3. 発明の詳細な説明

発明の目的

本発明は、セファロスポリン誘導体の窒素原子の保護基であるホルミル基の脱離反応に関する。

本発明により得られる化合物(2)は優れた抗菌剤(特開昭57-62287および特開昭60-67483号公報)であり、化合物(2)は化

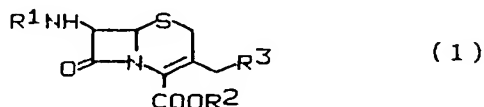
合物(1)のホルミル基を脱離(特開昭60-67483号公報)することにより得られる。その方法は化合物(1)を鉍酸で処理する方法であり、この方法では副生物の生成ならびに化合物(1)および/または化合物(2)の分解により化合物(2)の純度が低下する

発明者等は化合物(1)をメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸で処理すると高純度の化合物(2)が得られることを見出し本発明を完成した。

発明の構成

本発明は、

式



を有する化合物をメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸で処理することを特徴とする

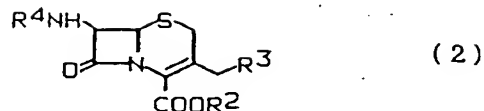
のヒドロキシアルキルのアルキル部分のアルキル基ならびにR³のチアゾリオ基の置換基のアルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチルがあげられる。

化合物(2)の塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩またはトリフルオロメタンスルホン酸塩があげられる。

化合物(2)は下記の方法により得られる。化合物(1)を溶媒に懸濁または溶かし、これに1~5当量好ましくは2~3当量のメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸を加え、この溶液を0~50℃好ましくは20~40℃に10分間~2時間保ち、この反応混合物を常法に従って処理すると化合物(2)が得られる。

本反応に使用される溶媒は、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジオキサンまたはトルエンがあげら

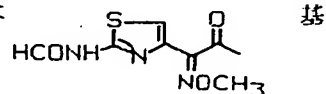
式



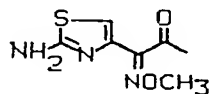
を有する化合物またはその塩の製法である。

上記式中、

R¹はホルミル基または



を示し、R²は1-アルコキシカルボニルオキシエチル基またはアニオンを示し、R³はアルコキシ基または置換基を有してもよいチアゾリオ基を示しその置換基はアルキル基および/またはヒドロキシアルキル基を示し、R⁴は水素原子または基を示す。



R²の1-アルコキシカルボニルオキシエチル基、R³のアルコキシ基およびチアゾリオ基の置換基

れる。

発明の効果

従来法に比較して反応条件が緩和であるために副生成物および分解生成物が少なく、高純度の化合物(2)が得られ、かつ副生成物および分解物が少ないので化合物(2)の収率もよい。

以下に実施例をあげ本発明を具体的に示す。

実施例1

(RS)-1-(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル (6R, 7R)-7-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド)-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

乾燥した原料ホルミル体32.6gをメタノール197mlに懸濁させ、内温を25℃±1℃に保つ様にながらメタンスルホン酸10.6g(2eq)を加え同温度を保ちながら攪拌を続ける。30分で均一溶液となり反応も完結する。反応液に水650mlと活性炭6.5g

を加え十分攪拌した後ろ過し、ろ液をアンモニア水又は炭酸水でpH5.5~6.0に調整し10℃に冷却し1時間攪拌した後ろ取、水で洗浄後減圧下乾燥し目的物28.0g (収率90%, 含量96%)を得た。

なおこの操作中に Δ^2 体および7-置換部分のE体(アンチ体)が0.1~0.2%副生する。これにたいして鉍酸、例えば塩酸で反応を行った場合、反応が完結するまで4時間もかかり、 Δ^2 体およびE体(アンチ体)が1%も副生し、他の分解物も生成するため、本方法に比較して化合物(2)の純度の低下が認められた。

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, δ ppm):

1.33(6H,d,J=5Hz), 1.59(3H,d,J=5Hz),
3.34(3H,s), 3.58(2H,s), 4.04(3H,s),
4.35(2H,s), 4.92(1H,m), 5.08(1H,d,J=3.5Hz),
5.27(2H,d,J=3.5Hz), 6.01(1H,m), 6.88(1H,s),
6.95(1H,q,J=6Hz), 7.31(1H,d,J=4Hz)

実施例2

7-アミノ-3-(3-(4-メチル-5-

次いで0~5℃に冷却しトリエチルアミン1.58gを加えさらに1時間攪拌後析出した結晶をろ取し、冷エタノール10mlで洗浄後減圧下乾燥し目的物2.87gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(d⁶-DMSO, δ ppm):

2.8~3.5(2H), 5.02(1H,d,J=4.5Hz),
5.1~5.5(2H), 5.70(1H,m), 7.10(2H,br),
8.1~8.4(1H,m), 8.7~9.1(1H,m),
10.3~10.6(1H,m)

実施例4

7-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセタミド)-3-(5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート

原料ホルミル体40gをメタノール400mlに溶解しメタンスルホン酸19gを加えた後室温で30分攪拌後、0~5℃に冷却しこれにトリエチルアミン28mlを加えさらに1時間攪拌する。析出物をろ取し冷

(2-ヒドロキシエチル)チアゾリオ]メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩

原料ホルミル体塩酸塩32.8gをメタノール330mlに溶解しメタンスルホン酸15gを滴下し40℃で40分反応後、0~5℃に冷却しトリエチルアミン15.8gを同温度で加えさらに1.5時間攪拌を続ける。析出した結晶をろ取し、冷メタノール66mlで洗浄し減圧下乾燥し目的物20.2gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(d⁶-DMSO, δ ppm):

2.47(3H,s), 2.8~4.0(6H,m),
5.10(1H,d,J=4.5Hz), 5.35(2H,br),
5.62(1H,d,J=4.5Hz), 10.20(1H,s)

実施例3

7-アミノ-3-(3-チアゾリオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩

7-ホルムアミド-3-(3-チアゾリオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩3.6gをエタノール50mlに溶解し、これにメタンスルホン酸1.5gを滴下後40℃で30分間攪拌する。

メタノール100mlで洗浄後減圧下乾燥し目的物33gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(d⁶-DMSO, δ ppm):

2.39(3H,s), 3.20(2H,t,J=5Hz), 3.38(2H,s),
3.65(3H,t,J=5Hz), 3.83(3H,s),
5.18(1H,d,J=5Hz), 5.39~5.54(2H,m),
5.85(1H,dd,J=5Hz,8Hz), 6.73(1H,s), 7.22(2H,s)

出願人 三共株式会社

代理人 弁理士 大野彰夫

手 続 補 正 書 (方 式)

平成1年9月29日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第164501号

2. 発明の名称

ホルミル基の脱離法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

名称 (185)三 共 株 式 会 社

代表者 取締役社長 河 村 喜 典

4. 代理人

居所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三 共 株 式 会 社 内

電話 492-3131

氏名 弁護士 (8140) 大 野 彰 夫

5. 補正命令の日付 平成1年9月26日(発送日)

6. 補正の対象 明細書の発明の名称の欄

7. 補正の内容

明細書の発明の名称を「ホルミル基の脱離法」と訂正する

1.9.29